

**MICRODIALYSIS-PROBE INTEGRATED WITH A SI-CHIP****Publication number:** JP2002503501T**Publication date:** 2002-02-05**Inventor:****Applicant:****Classification:**

**- international:** G01N33/48; A61B5/00; G01N27/414; G01N33/487;  
G01N35/08; G01N37/00; G01N33/48; A61B5/00;  
G01N27/403; G01N33/487; G01N35/08; G01N37/00;  
(IPC1-7): A61B5/00; G01N27/414; G01N33/48;  
G01N35/08; G01N37/00

**- European:** G01N33/487B

**Application number:** JP20000531738T 19990204

**Priority number(s):** NL19981008315 19980216; WO1999NL00057  
19990204

**Also published as:**

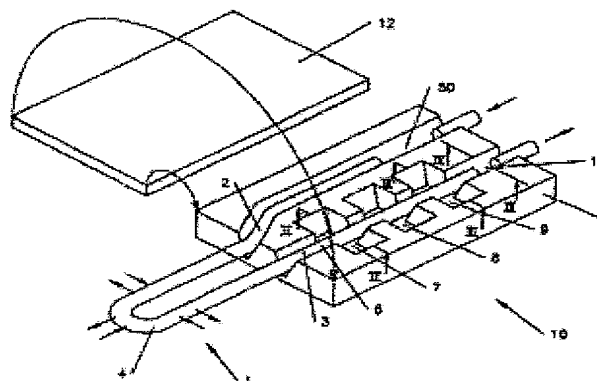
WO9941606 (A1)  
EP1057018 (A1)  
US6463312 (B1)  
EP1057018 (A0)  
NL1008315C (C)

**Report a data error he**

Abstract not available for JP2002503501T

Abstract of corresponding document: **WO9941606**

Microdialysis device (10), comprising at least a probe (1) provided with an inlet (2) and an outlet (3) for bringing a perfusion fluid into contact with a bodily fluid in a part of a living organism and causing constituents from this fluid to be taken up by this perfusion fluid, whereby the perfusion fluid is enriched to dialysate, wherein the outlet (3) is integrally received in a silicon chip (5) and debouches in a first fluid channel (6) formed in this silicon ship (5) and wherein further at least one analysis means, for instance an ISFET (17, 18), for analysing constituents of the bodily fluid taken up by the perfusion fluid is integrally received in the silicon chip (5) in a manner such that dialysate flowing from the outlet (3) comes into contact with said analysis means in the first fluid channel (6), and wherein the silicon chip (5) is further optionally provided with pumping means (50) or dosing means.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-503501

(P2002-503501A)

(43) 公表日 平成14年2月5日 (2002.2.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 B 5/00		A 6 1 B 5/00	N 2 G 0 4 5
G 0 1 N 27/414		G 0 1 N 33/48	Z 2 G 0 5 8
33/48		35/08	A
35/08		37/00	1 0 1
37/00	1 0 1	27/30	3 0 1 Z
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-531738(P2000-531738)  
(86) (22) 出願日 平成11年2月4日 (1999.2.4)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年8月16日 (2000.8.16)  
(86) 国際出願番号 P C T / N L 9 9 / 0 0 0 5 7  
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 4 1 6 0 6  
(87) 国際公開日 平成11年8月19日 (1999.8.19)  
(31) 優先権主張番号 1 0 0 8 3 1 5  
(32) 優先日 平成10年2月16日 (1998.2.16)  
(33) 優先権主張国 オランダ (NL)

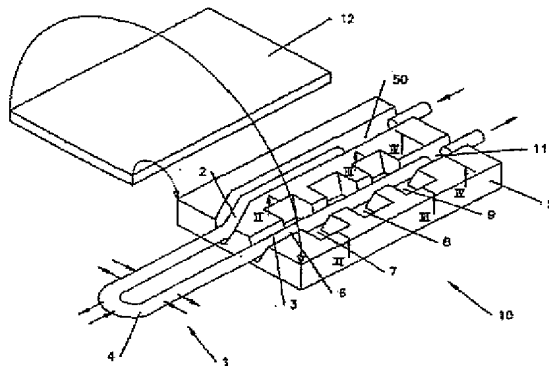
(71) 出願人 スティックティンク・フォール・フンダメンテール・オンデルズーク・デル・マテリ  
ー  
オランダ国、エヌエル・3502 ヘーアー  
ユトレヒト、ポストブス 3021  
(72) 発明者 ベルフフェルト, ピエット  
オランダ国、エヌエル・7531 エルイヤー  
エンスヘーデ、ハルブルホルスト 23  
(72) 発明者 ベーム, セバスティアン  
オランダ国、エヌエル・7544 ヘーバー  
エンスヘーデ、ハッセロブリンク 31  
(74) 代理人 弁理士 奥山 尚一 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シリコンチップと一体となった微小透析用プローブ

(57) 【要約】

灌流液を生きた有機体内で体液に接触させ、灌流液が透析物まで濃くされるようにこの流体の成分をこの灌流液によって取り込ませるための導入口及び排出口を有するプローブを少なくとも含み、プローブの排出口はシリコンチップ内に完全に受け入れられ、このシリコンチップ内に形成された第一流路内に出され、更に、排出口から流れる透析物が第一流路内で前記解析手段と接触するようにシリコンチップ内に完全に受け入れられた灌流液によって取り込まれた体液成分を解析するための例えば I S F E T である解析手段を少なくとも一つ有し、更に、ポンピング手段若しくは投与手段を選択的に有する微小透析装置。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 滲流液を生きた有機体内で体液に接触させ、滲流液が透析物まで濃くされるようにこの流体の成分をこの滲流液によって取り込ませるための導入口及び排出口を有するプローブを少なくとも含み、プローブの排出口はシリコンチップ内に完全に受け入れられ、このシリコンチップ内に形成された第一流路内に出されることを特徴とする微小透析装置。

【請求項2】 滲流液によって取り込まれた体液成分を解析するための解析手段を有し、少なくとも一つの解析手段は、排出口から流れる透析物が第一流路内で前記解析手段と接触するように、シリコンチップ内に完全に受け入れられることを特徴とする請求項1記載の微小透析装置。

【請求項3】 少なくとも一つの解析手段はセンサを有することを特徴とする請求項2記載の微小透析装置。

【請求項4】 センサはイオン感応性電界効果トランジスタ（ISFET）を含むことを特徴とする請求項3記載の微小透析装置。

【請求項5】 少なくとも一つの解析手段は流体貯蔵室を有することを特徴とする請求項2記載の微小透析装置。

【請求項6】 流体貯蔵室は半浸透性膜によって第一流路から隔てられていることを特徴とする請求項5記載の微小透析装置。

【請求項7】 流体貯蔵庫はゲル状流体を含み、第一流路はこのゲル状流体内に形成されたくぼみを有することを特徴とする請求項5記載の微小透析装置。

【請求項8】 流体貯蔵室は貴金属の層状構造を有し、この貴金属に由来する塩及び電解液を含むことを特徴とする請求項5から請求項7のいずれかに記載の微小透析装置。

【請求項9】 電解液はイオン交換体を含むことを特徴とする請求項8記載の微小透析装置。

【請求項10】 電解液はイオン透過担体を含むことを特徴とする請求項8記載の微小透析装置。

【請求項11】 シリコンチップは滲流液及び透析物を個々にポンピングするためのポンピング手段を有することを特徴とする請求項1から請求項10のい

ずれかに記載の微小透析装置。

【請求項12】 ポンピング手段は灌流液及び透析物を個々に断続的にポンピングすることを特徴とする請求項11記載の微小透析装置。

【請求項13】 ポンピング手段は、可逆的に膨張可能な媒体で満たされ、この媒体を膨張させるためのアクチュエータが設けられ、一側面は移動可能な壁部分で閉じられている閉じた貯蔵室を少なくとも一つ有することを特徴とする請求項11又は請求項12記載の微小透析装置。

【請求項14】 膨張可能な媒体はpHの関数として膨張し、貯蔵室は電極を有することを特徴とする請求項13記載の微小透析装置。

【請求項15】 シリコンチップは灌流液及び透析物それぞれに添加物を投与するための投与手段を有することを特徴とする請求項1から請求項14のいずれかに記載の微小透析装置。

【請求項16】 投与手段は、第一の閉じた外端に電極を有し、第一流路内の第二の開いた外端で出される、第二流路を少なくとも一つ有することを特徴とする請求項15記載の微小透析装置。

【請求項17】 プローブの導入口はシリコンチップ内に完全に受け入れられることを特徴とする請求項1から請求項16のいずれかに記載の微小透析装置。

【請求項18】 プローブは2つのほぼ同心のチューブを有し、その内側チューブは外側チューブの遠心端から突き出した部分を有し、この部分は外側チューブに接続された半浸透性膜によって囲まれ、内側チューブと外側チューブとの間には貫流路が存在し、シリコンチップが、

縦方向に伸び、連続した第一セグメント、移行セグメント、第二セグメント、及び第三セグメントから形成され、第一セグメントの内円周は前記外側チューブの外円周及び第二セグメントの内円周に相当する第一穴と、

移行セグメント内に出され、ほぼ横断する方向に伸びる第二穴と、

第三セグメント内に出る第三穴と、

を有し、外側チューブは第一セグメントの近接端によって受け入れられ、内側チ

ューブの外側チューブの近接端から突き出た部分は、第二穴が内側チューブと外側チューブとの間の貫流路につながり、第三穴が内側チューブの内部と接続するように、第二セグメント内に受け入れられることを特徴とする請求項1から請求項17のいずれかに記載の微小透析装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、灌流液(perfusion fluid)を生きた生物体の一部分で体液に接触させてこの体液の成分を灌流液に取り込ませるための導入口及び排出口を有するプローブを少なくとも含み、これによって灌流液を濃縮し透析物(dialysate)とする微小透析装置に関する。

## 【0002】

このような装置は、米国特許第5,640,954によって知られている。この特許によって知られた装置は、生物組織内でブドウ糖や乳酸などの代謝中間体の濃度を継続的にモニタリングするための方法及び装置に関する。この方法及び装置においては、灌流液は、皮下組織に挿入された微小透析用プローブに導かれ、組織液からの代謝中間体によって濃くされた後、透析物として排出される。この方法によると、酵素が透析物に加えられ、透析物内の代謝中間体の濃度は、生体外の測定点において、電気化学センサを使うことによって、酵素の選択的な効果の下で測定される。

## 【0003】

既知の微小透析装置の欠点は、灌流液に取り込まれた成分の解析にあたって、オンラインで行われるにもかかわらず、比較的大きな従来型の解析設備が用いられるため、微小透析技術の臨床利用に限界があることである。この解析設備は、用いられるチューブ及び微小透析用プローブへのアダプタに接続されなければならない、その流速は例外的に小さい(毎分マイクロリットルのオーダー)。その結果生じた、解析用の非常に小さいサンプルと結合した死空間が問題となる。既知の装置の別の欠点は、用いられるホースや結合部材などの別々の要素を接続することが実施者によるエラーを生じさせる可能性があることである。更に別の欠点は、既知の装置は、原則として、予め定められた成分の解析のみに適していることである。なぜなら、酵素を追加することによって透析物は他の成分の解析には不適切になってしまうからである。

## 【0004】

本発明の目的は、複数の成分を測定でき、実施者によるエラーの可能性が事実

上排除され、待ち時間がごくわずかな、信頼ある方法によって、非常に小さな量の透析物を解析できる微小透析装置を提供することである。

【0005】

本発明では、この目的のために既に述べたようなタイプの微小透析装置が提案され、この装置では、プローブの排出口がシリコンチップ内に完全に受け入れられ、このシリコンチップ内に第一流路の排出口が形成されている。

【0006】

このような微小透析用の装置は、死空間が従来装置の場合よりかなり小さくなるという利点を提供するだけでなく、プローブに対する出入流路の壊れやすい結合部分をそのシリコンチップ内又はそのハウジング内で集積された配列とする可能性をも提供する。

【0007】

本発明に係る微小透析装置の好ましい実施形態は、更に灌流液によって取り込まれた体液の成分を解析する解析手段を含み、少なくとも一つの解析手段は、プローブ排出口から流れてきた透析物が第一流路内でこの解析手段と接するように、シリコンチップ内に完全に受け入れられる。

【0008】

一実施形態においては、少なくとも一つの解析手段は、センサ、例えばイオン感応性電界効果トランジスタ (ISFET) を含む。

【0009】

別の実施形態においては、少なくとも一つの解析手段は、シリコンチップ内に流体貯蔵室を備える。透析物内の成分は、この貯蔵室を通過して貯蔵室内に設けられたセンサと接触するか、又は、この貯蔵室は例えば、第一流路内で透析物に加えられる成分を有する標準流体を含む。

【0010】

標準物質を含む流体貯蔵室と組み合わせたときの透析物内の特定物質の存在と、これら測定された物質の濃度とが、用いられるセンサによって測定される。

【0011】

流体貯蔵室は、例えば半浸透性膜によって、第一流路から隔てられているか、

又は、貯蔵室は例えばゲル状流体を含み、第一流路はこのゲル状流体内に形成されたくぼみを含む。

#### 【0012】

別の実施形態においては、少なくとも一つの解析手段は、貴金属及びその貴金属に由来する塩の積層状構造からなる、更に電解液をも含む流体貯蔵室を有する。シリコンチップに統合された照合電極は、例えば、流路を通して流れる透析物の例えばpH測定などの電位差に関する測定のためのセンサの対電極として用いられ得る。

#### 【0013】

更に別の実施形態においては、シリコンチップは、灌流液及び透析物を個々にポンピングするためのポンピング手段を有する。

#### 【0014】

好ましい実施形態においては、ポンピング手段は、灌流液及び透析物を個々に断続的にポンピングする。

#### 【0015】

断続的なポンピングは、有機体の一部に挿入されたプローブ内の灌流液を同じ箇所にとばらくの間、平衡状態において体液の成分が灌流液へ取り込まれるまで、例えばその場所においてプローブの半浸透部分を通じて拡散するまで、保持することを可能にする。よって、形成された透析物は、続けて、シリコンチップ内に存在するセンサへポンプ送りされ得る。透析物は、このセンサと任意の十分に長い期間接触を保たれることができる。これはセンサが利用可能になるという利点を提供する。これらセンサは、反応時間が長すぎるため、断続的なポンピングを行わないポンピング手段を用いた測定の場合には適さない。

#### 【0016】

ポンピング手段は、例えば、少なくとも一つの閉じた貯蔵室を含む。この貯蔵室は、可逆的に膨張可能な媒体で満たされ、この媒体用のアクチュエータが設けられており、更に貯蔵室の一側面は移動可能な壁部分を有する。この移動可能な壁部分が灌流液若しくは透析物用の管の一部をも形成する場合、移動可能な壁部分は、この管に適切に選ばれ配置されたバルブと選択的に組み合わせられ、この管



を通じて関連する流体をポンピングするのに用いられ得る。

【0017】

膨張可能な媒体は、物理的若しくは物理化学的な工程において、好ましくは可逆的な方法で、例えば温度の関数として膨張する。

【0018】

好ましい実施形態においては、膨張可能な媒体はpHの関数として膨張し、貯蔵室には電極が設けられる。これら電極を用いることによって、膨張可能な媒体のpHは電量解析法によって変更される。

【0019】

次の実施形態においては、シリコンチップは灌流液及び透析物それぞれに添加物を投与する投与手段を有する。

【0020】

これら投与手段は、例えば、第一の閉じた外端に電極を有し、第二の開いた外端が流路内に出された第二流路を少なくとも有する。

【0021】

投与手段を用いることによって、僅かな量の流体（例えば標準流体若しくは試薬）をシリコンチップ内の第一流路内へごく僅かな量単位（ナノリットルオーダー）で正確に投与することが可能である。

【0022】

しかしながら、本発明に係るポンピング手段又は投与手段の利用は微小透析用システムに限られない。投与手段は、例えば、鎮痛剤などの投薬用の注射器を用いた皮下投与に特に適している。

【0023】

好ましい実施形態においては、プローブの導入口もまたシリコンチップ内に完全に受け入れられる。

【0024】

本発明に係る微小透析装置の好ましい実施形態では、プローブは2つのほぼ同心のチューブを有し、その内側チューブは外側チューブの遠心端から突き出した部分を有し、この部分は外側チューブに接続された半浸透性膜によって囲まれ、

内側チューブと外側チューブとの間には貫流路が存在し、シリコンチップは縦方向に伸びる第一穴を有し、第一セグメント、移行セグメント、第二セグメント及び第三セグメントが連続して形成され、第一セグメントの内周は前記外側チューブの外周に相当し、第二セグメントの内周は前記内側チューブの外周に相当し、第二穴は移行セグメント内に出され、ほぼ横断する方向に伸び、第三穴は第三セグメント内に出され、外側チューブは第一セグメントの近位端によって受け入れられ、内側チューブの外側チューブの近位端から突き出た部分は、第一穴が内側チューブと外側チューブとの間の貫流路に接続し、第三穴が内側チューブの内部と接続するように、第二セグメント内に受け入れられる。

【0025】

以下、本発明の実施形態について添付された図面を参照して更に詳述する。

【0026】

同じ要素はすべての図面で同じ図番で示されている。

【0027】

図1は、本発明に係る集積した微小透析測定システム10を示し、プローブ1はカバー12によって覆われたシリコンチップ5内に完全に受け入れられている。プローブ1は、検体の組織内へ導入される半浸透性のU字型チューブ4からなる。U字型チューブ4の足の途中には、導入部分2及び排出部分3があり、それぞれシリコンチップ5内に完全に受け入れられている。U字型チューブ4は、例えば、直径約100 $\mu$ m、壁厚約10 $\mu$ mで、酢酸セルローズ製又はポリカーボネイト製である。図において右側の矢印は、プローブ1を通る灌流液及び透析物それぞれの流れの方向を示す。図における左側の矢印は、組織液からの成分の灌流液への取り込みを示す。おおまかに図示されたポンプ50は、示された流れの方向に灌流液をポンピングし、U字型チューブ4の導入口2の前でシリコンチップ5内に完全に受け入れられる。U字型チューブ4の排出口3は、シリコンチップ5を通る流路6として続き、更に続けて2つの貯蔵室7、8、照合電極9及びセンサ11を通過する。

【0028】

図2は、図1に示すシリコンチップ5を線II-IIで切った断面を示す。これは

貯蔵室7がシリコンチップ5のくぼみによっていかに形成されているかを示す。この貯蔵室は、酸化珪素 ( $\text{SiO}_2$ ) 又は酸化珪素 ( $\text{SiO}_2/\text{Si}_3\text{N}$ ) と窒化珪素とで挟まれてなる層によってコーティングされ、既知濃度の解析用物質を含むゲル14で満たされている。ゲル14は、流路6の半浸透性膜を経由して、測定システムへ導かれた透析物と接触する。

#### 【0029】

図3は、図1に示す線III-IIIで切った照合電極9の断面を示す。照合電極9は、シリコンチップ5内のくぼみから成り、銀又は塩化銀 ( $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ) 層15によってコーティングされ、塩化カリウム ( $\text{KCl}$ ) 溶液によって満たされ、この溶液はシリコンチップ5を通して流れる透析物と流路6の半浸透性膜を経由して接触する。くぼみ16を塩化カリウムではなく例えば適切に選ばれたいわゆるイオン交換体又はイオン透過担体 (特定の分子又はイオンと結合し得る物質)、又はイオン交換体若しくはイオン透過担体によって濃縮された塩化ポリビニール若しくはシリコンゴムを含む溶液によって満たすことで、イオン特定電極9が得られる。

#### 【0030】

図4は、図1のセンサ11について線IV-IVで切った断面である。センサ11は、シリコンチップ5内のくぼみ44から成り、酸化珪素 ( $\text{SiO}_2$ ) の層13によってコーティングされている。流路6がくぼみ44を通っている。イオン感応性電界トランジスタ ( $\text{ISFET}$ ) のソースとドレイン17、18がそれぞれくぼみ44の底に形成されている。 $\text{ISFET}$ は、くぼみ44内の流体及び流路6の半浸透性膜を経由して流路6内の透析物と接触する。 $\text{ISFET}$ の感応性は、くぼみ44内の流体の選択によって影響を受け得る。センサ11についての代替的な実施形態では、くぼみ44の場所に流路6の半浸透性壁が無く、 $\text{ISFET}$ が流路6内の透析物と直接接触するか、又はくぼみ44がゲルで満たされ、血液透析用の流路がこのゲル内でくぼみ6によって形成される。

#### 【0031】

測定システム10の貯蔵室7、8が例えば濃度を異ならせた乳酸溶液で満たされ、センサ11が適切に選ばれると、組織液内の乳酸濃度をオンラインで測定で

きるシステムとなる。測定のためにプローブ1のU字型部分が、関連する組織及び体液内それぞれに挿入され、静止した状態で、組織液、貯蔵室7内の標準流体及び貯蔵室8内の標準流体からそれぞれ乳酸分子が半浸透性膜を経由して取り込まれる。しばらくすると、形成された透析物は、次いで図の右側の矢印で示された方向に沿って図示しないポンピング手段によって送られ、センサ11によって濃度に応じたシグナルが時間の関数として生成される。

#### 【0032】

図5は、上記例でのセンサ11のシグナルを示したものであり、右のブロックは貯蔵室8内の流体の既知濃度に比例したシグナルを表し、中央のブロックは貯蔵室7内の流体の既知濃度に比例したシグナルを表し、左のブロックは組織液内の未知濃度に比例したシグナルを表す。組織液の濃度の値は、2つの既知濃度から簡単な補間法で求めることができる。

#### 【0033】

図6は、測定システム20の分解斜視図を示す。この測定システム20は、マイクロ機械加工技術（異方性若しくは等方性のシリコンエッチング）を用いて縦方向に形成された穴を有するシリコンチップ5を有する。この穴は、連続した、第一セグメント24、移行セグメント25、第二セグメント26、及び第三セグメント27、から成る。更に、第二穴28は、移行セグメント25内へ出るように形成され、第三穴29が第三セグメント27内へ出るように形成される。よって、異方性エッチングによって形成された六角形の第一セグメント24において、プローブの外側チューブ22は、移行セグメント25上に置かれていて、内側チューブ21は、外側チューブ22を通る第二セグメント26上に置かれる。内側チューブ21の近位端は、内側チューブ21及び外側チューブ22の間に、移行セグメント25において横断穴28と接続するように貫流路43が作られ、内側チューブ21が第三セグメント27を経由しその近位端において第三穴29とつながっているように、流路の第三セグメント27内へ出される。外側チューブ22の遠心端上において、半浸透性膜23が外側チューブ22の遠心端から突き出た内側チューブ21の部分の周りに形成される。この半浸透性膜23は遠心端で閉じられる。液体漏れのない構造がカバー12内の接着剤用穴31を経由して

導入された適切な接着剤を用いて作られる。半浸透性膜23を有する集積微小透析プローブ20の遠心端は検査する組織内へ挿入され、次いで、灌流液が横断穴28、移行セグメント25及び貫流路43（左矢印によって表示）を經由して導入され、次いで、組織内において組織液から灌流液への成分の取り込みが半浸透性膜23を通じて行われ、次いで、透析物へと濃縮された流体は、続けて内部チューブ21、第三セグメント27及び第三穴29を經由して排出される。第三セグメント27は、本発明において解析手段（図示を省略したが、例えばセンサ表面42内に形成される。）が完全に受け入れられる流路として機能する。図示された集積プローブ20において、すべての危険な接続点はシリコンチップ内に収容されるため、プローブは従来のプローブより壊れにくく、更にとってもシンプルな方法で用いることができる。加えて、このプローブ内の死空間は既知のものより約90%削減される。

#### 【0034】

図7は、図における左右の矢印によって示された流路6を通して流れる透析物へ2つの流体を加えるためにシリコンチップ5へ合体された投与システム30を示す。投与システムは、投与用の流体で満たされた2つの蛇行路32、33を有し、これらはそれぞれ第一の閉じた外端に電極34、35を有し、第二の開いた外端41が流路6内に出される。電源37を用いてターミナル36を經由してこれら電極に電流が通ると、電極34、35において気泡38、39が発生し、この気泡が流路32、33の外へ流体を押し出す。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

本発明の第一の実施形態に係る微小透析装置の概略斜視図である。

##### 【図2】

図1の線II-IIによる断面図である。

##### 【図3】

図1の線III-IIIによる断面図である。

##### 【図4】

図1の線IV-IVによる断面図である。

## 【図5】

図1に係る装置を用いて得られた測定結果を表したグラフである。

## 【図6】

本発明の第二の実施形態に係る微小透析装置の表面の一部を切り取った概略斜視図である。

## 【図7】

微小透析装置用投与システムの概略斜視図である。

## 【図1】

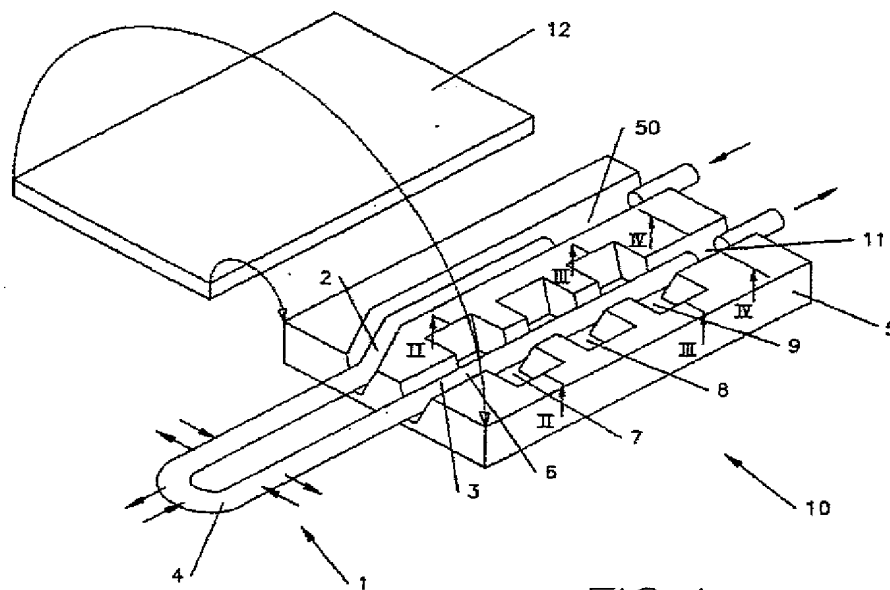


FIG.1

## 【図2】

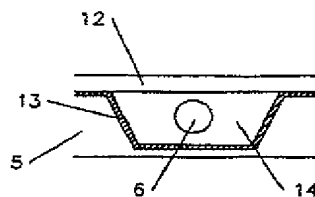


FIG.2

【図3】

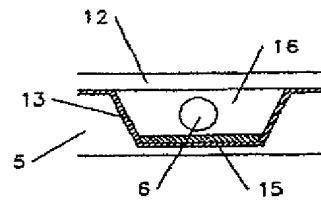


FIG. 3

【図4】

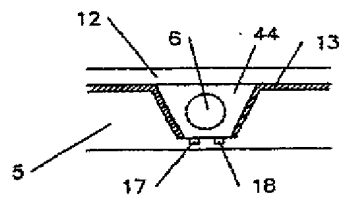


FIG. 4

【図5】

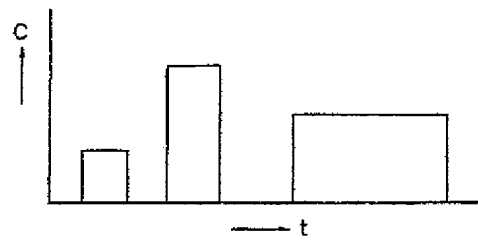
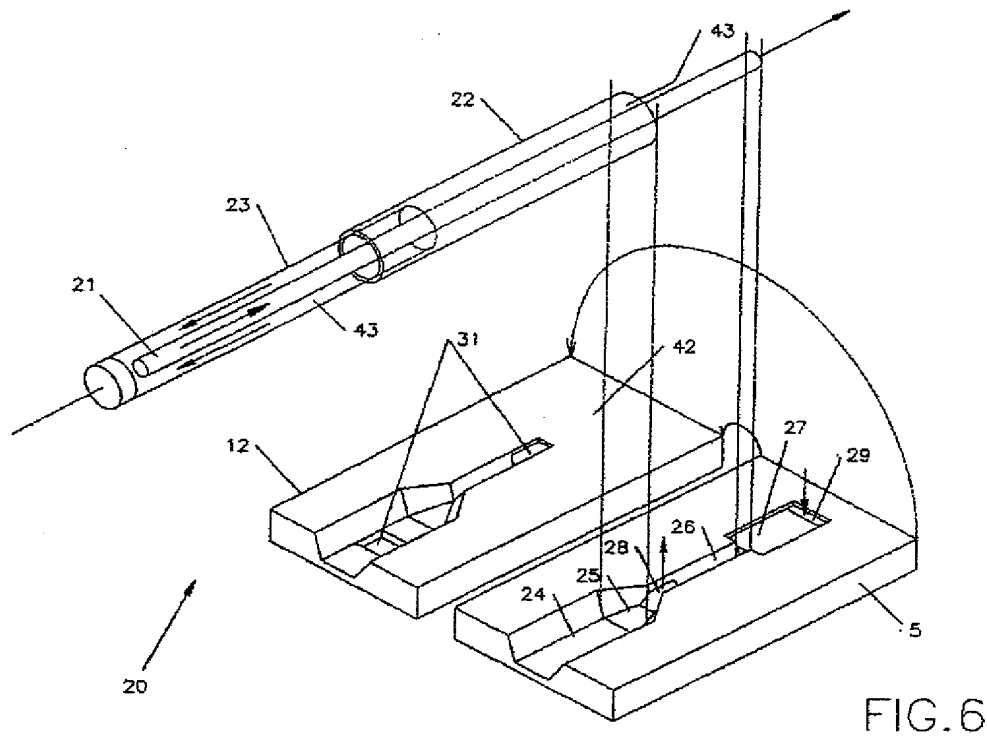
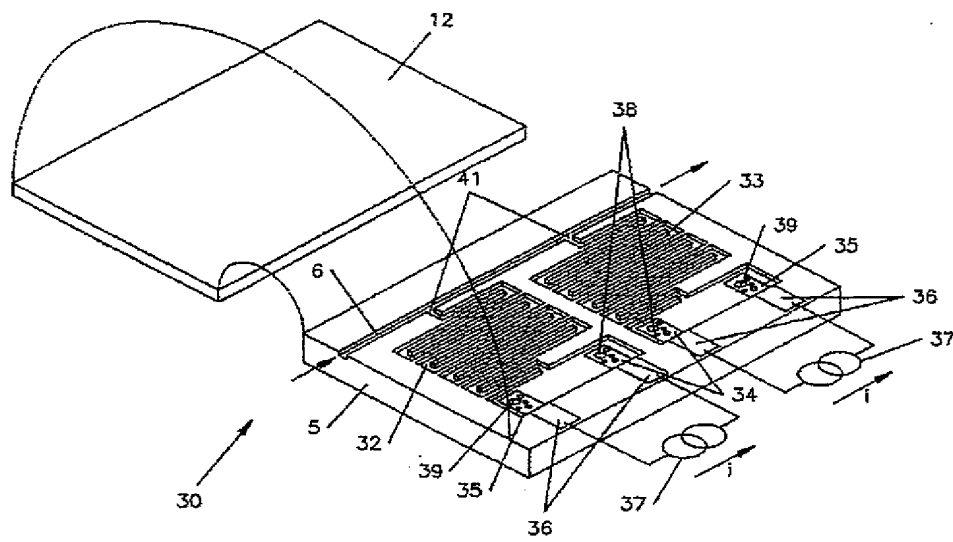


FIG. 5

【図6】



【図7】





【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年4月17日(2000.4.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 灌流液を生きた生物体の一部分で体液に接触させてこの体液の成分を灌流液に取り込ませるための導入口及び排出口を有するプローブを少なくとも含み、これによって灌流液を濃縮し透析物とし、更に、灌流体によって取り込まれた体液成分を解析するための解析手段(7、8、9、11)を有する微小透析装置(10、20)であって、プローブ(1)の排出口(3)はシリコンチップ(5)内に完全に受け入れられ、このシリコンチップ(5)内に形成された第一流路(6)内に出され、流体貯蔵室(7、8、9、44)を有する少なくとも一つの解析手段は、排出口(3)から流れる透析物が第一流路(6)内で上記解析手段と接触するようにシリコンチップ(5)内に完全に受け入れられることを特徴とする微小透析装置。

【請求項2】 上記少なくとも一つの解析手段は、センサ(11)を有することを特徴とする請求項1に記載の微小透析装置。

【請求項3】 上記センサ(11)は、イオン感応性電界効果トランジスタ(ISFET)(17、18)を備えたことを特徴とする請求項2に記載の微小透析装置。

【請求項4】 上記流体貯蔵室(7、8、9)は、半浸透性膜によって第一流路(6)から隔てられていることを特徴とする請求項2に記載の微小透析装置。

【請求項5】 上記流体貯蔵室(7、8、9)はゲル状流体を含み、上記第一流路(6)はこのゲル状流体内に形成されたくぼみを有することを特徴とする請求項1に記載の微小透析装置。

【請求項6】 上記流体貯蔵室（9）は貴金属の積層状構造を有し、電解液（16）とこの貴金属に由来する塩を含むことを特徴とする請求項4又は5に記載の微小透析装置。

【請求項7】 上記電解液（16）は、イオン交換体を含むことを特徴とする請求項6に記載の微小透析装置。

【請求項8】 上記電解液（16）は、イオン透過担体を含むことを特徴とする請求項6に記載の微小透析装置。

【請求項9】 上記シリコンチップ（5）は、灌流体及び透析物を個々にポンピングするためのポンピング手段（50）を有することを特徴とする請求項1乃至8のいずれか1項に記載の微小透析装置。

【請求項10】 上記ポンピング手段（50）は、灌流体及び透析物を個々に断続的にポンピングすることを特徴とする請求項9に記載の微小透析装置。

【請求項11】 上記ポンピング手段（50）は、可逆的に膨張可能な媒体で満たし、この媒体を膨張させるためのアクチュエータを設け、一側面を移動可能な壁部分で閉じた貯蔵室を少なくとも一つ有することを特徴とする請求項9又は10に記載の微小透析装置。

【請求項12】 上記膨張可能な媒体はpHの関数として膨張し、上記貯蔵室は電極を有することを特徴とする請求項11に記載の微小透析装置。

【請求項13】 上記シリコンチップ（5）は、灌流体及び透析物それぞれに添加物を投与するための投与手段（30）を有することを特徴とする請求項1乃至12のいずれか1項に記載の微小透析装置。

【請求項14】 上記投与手段（30）は、第一の閉じた外端に電極（34、35）を有し、第一流路（6）内の第二の開いた外端で出される、第二流路（32、33）を少なくとも一つ有することを特徴とする請求項15に記載の微小透析装置。

【請求項15】 上記プローブ（1）の導入口（3）は、シリコンチップ（5）内に完全に受け入れられることを特徴とする請求項1乃至14のいずれか1項に記載の微小透析装置。

【請求項16】 上記プローブは2つのほぼ同心のチューブを有し、その内

側チューブ（２１）は外側チューブ（２２）の遠位端から突き出した部分を有し、この部分は外側チューブに接続された半浸透性膜（２３）によって囲まれ、内側チューブ（２１）と外側チューブ（２２）の間には貫流路（４３）が存在する装置であって、上記シリコンチップ（５）が、縦方向に伸び、第一セグメント（２４）、移行セグメント（２５）、第二セグメント（２６）及び第三セグメント（２７）が連続して形成され、上記第一セグメント（２４）の内周は上記外側チューブ（２２）の外周及び第二セグメント（２６）の内周に相当する第一穴と、移行セグメント（２５）内に出され、ほぼ横断する方向に伸びる第二穴（２８）と、第三セグメント（２７）内に出される第三穴（２９）とを有し、上記外側チューブ（２２）は、第一セグメント（２５）の近位端によって受け入れられ、内側チューブ（２１）の外側チューブ（２２）の近位端から突き出た部分は、第二穴（２８）が内側チューブ（２１）と外側チューブ（２２）との間の貫流路（４３）につながり、第三穴（２９）が内側チューブ（２１）の内部と接続するように、第二セグメント（２６）内に受け入れられることを特徴とする請求項１乃至１５のいずれか１項に記載の微小透析装置。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N33/487 A61B5/00		International Application No. PCT/NL 99/00057
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 33504 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 14 December 1995 see page 5, line 14 - page 19, line 35; figures	1-5, 17 6-16, 18
Y	US 5 640 954 A (PFEIFFER ET AL.) 24 June 1997 cited in the application see column 2, line 21 - column 7, line 30; figures 1-3	1-5, 17
Y	US 4 478 222 A (KONING ET AL.) 23 October 1984 see the whole document	4
A	US 4 763 658 A (JONES JEFFREY S) 16 August 1988 see the whole document	1-18
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle of theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  29 April 1999		Date of mailing of the international search report  07/05/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentstein 2 NL - 2250 HW Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 spo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Bosma, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No  
 PCT/NL 99/00057

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 607 390 A (PATSALOS PHILIP N ET AL) 4 March 1997 see the whole document -----	1-18
A	EP 0 668 500 A (ROSSENDORF FORSCHZENT) 23 August 1995 see the whole document -----	1-18
A	US 5 441 481 A (MISHRA PRAVIN ET AL) 15 August 1995 see the whole document -----	1-18

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of enclosed sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No.

PCT/NL 99/00057

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633504 A	14-12-1995	US 5591139 A	07-01-1997
		AU 2907295 A	04-01-1996
		US 5855801 A	05-01-1999
US 5640954 A	24-06-1997	DE 4401400 A	20-07-1995
		EP 0664989 A	02-08-1995
US 4478222 A	23-10-1984	NL 8001420 A	01-10-1981
		CA 1155316 A	18-10-1983
		CA 1173109 A	21-08-1984
		EP 0036171 A	23-09-1981
		US 4534825 A	13-08-1985
US 4763658 A	16-08-1988	US 4726381 A	23-02-1988
		AU 7376387 A	10-12-1987
		EP 0248670 A	09-12-1987
		US 4774955 A	04-10-1988
		US 4765339 A	23-08-1988
US 5607390 A	04-03-1997	AU 5656594 A	04-07-1994
		DE 69323563 D	25-03-1999
		EP 0675695 A	11-10-1995
		WO 9413195 A	23-06-1994
EP 0668500 A	23-08-1995	DE 4405004 A	24-08-1995
US 5441481 A	15-08-1995	AU 2654995 A	21-12-1995
		CA 2191303 A	07-12-1995
		WO 9532746 A	07-12-1995

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 オルトハイス, ヴォウター  
オランダ国、エヌエル-7514 ヘーエル  
エンスヘーデ、ベントヘムストラート 71

Fターム(参考) 2G045 FB05 JA07  
2G058 CC05 GA11 HA02